



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑳ Aktenzeich n: P 34 26 419.1
㉑ Anmeldetag: 18. 7. 84
㉒ Off nlegungstag: 23. 1. 86

㉓ Int. Cl. 4:
C07 D 209/34
C 07 C 101/44
C 07 C 103/28
A 61 K 31/40
A 61 K 31/135

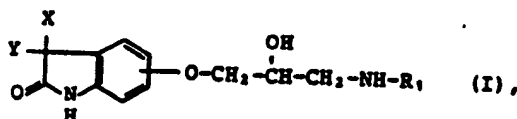
DE 3426419 A1

㉗ Anmelder:
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

㉘ Erfinder:
Michel, Helmut, 6800 Mannheim, DE; Kampe,
Wolfgang, Dr.rer.nat., 6805 Heddesheim, DE; Strein,
Klaus, Dr.rer.nat., 6944 Hemsbach, DE; Bartsch,
Wolfgang, Dr.med.vet., 6806 Viernheim, DE

㉙ Neue Oxindol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Zwischenprodukte

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



fahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen. Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Zwischenprodukte der Formel VI und VIII zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

in welcher
R₁ eine C₂-C₁₀-Nitratoalkylgruppe,
X Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe,
Y Wasserstoff, eine C₁-C₆-Alkylgruppe oder gemeinsam mit
X und dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-
Cycloalkyl-Ring bilden,

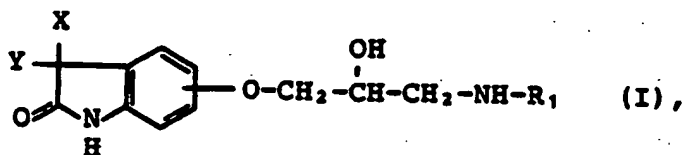
oder eine Gruppe $\begin{matrix} R_2 \\ | \\ -C-R_3 \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ bedeuten,

worin R₂ Wasserstoff oder gemeinsam mit X eine Bindung,
R₃ Wasserstoff,
einen geradkettigen oder verzweigten C₁-C₆-Alkylrest, R₄
einen geradkettigen oder verzweigten C₁-C₆-Alkylrest, einen
Cycloalkylrest sowie einen gegebenenfalls substituierten
Aryl- oder Hetarylrest darstellt,
sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, Ver-

DE 3426419 A1

Patentansprüche

1. Oxindol-Derivate der allgemeinen Formel I



in welcher

R_1 eine C_2-C_{10} -Nitratoalkylgruppe,

X Wasserstoff oder eine C_1-C_6 -Alkylgruppe,

Y Wasserstoff, eine C_1-C_6 -Alkygruppe oder gemeinsam mit X und dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C_3-C_7 -Cycloalkyl-Ring bilden,

oder eine Gruppe $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -C-R_3 \\ | \\ R_4 \end{array}$ bedeuten,

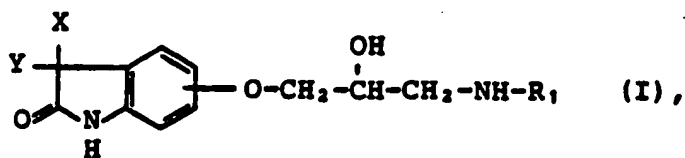
worin R_2 Wasserstoff oder gemeinsam mit X eine Bindung,
 R_3 Wasserstoff,

einen geradkettigen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkylrest,
 R_4 einen geradkettigen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkylrest,
einen Cycloalkylrest sowie einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Hetarylrest darstellt,

sowie

deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Oxindol - Derivaten der allgemeinen Formel I



in welcher

R_1 eine C_2 - C_{10} -Nitroalkylgruppe,

X Wasserstoff oder eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe,

Y Wasserstoff, eine C_1 - C_6 -Alkygruppe oder gemeinsam mit X und dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl-Ring bilden,

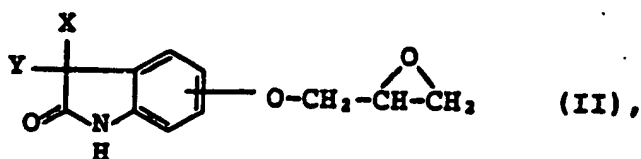
oder eine Gruppe $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -C-R_3 \\ | \\ R_4 \end{array}$ bedeuten,

worin R_2 Wasserstoff oder gemeinsam mit X eine Bindung,
 R_3 Wasserstoff,

einen geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_6 -Alkylrest,
 R_4 einen geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_6 -Alkylrest,
einen Cycloalkylrest sowie einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Hetarylrest darstellt.

dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in welcher X und Y die angegebene Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in welcher R_1 die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt oder

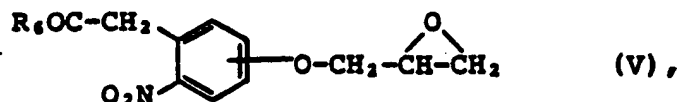
- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel II,
in welcher X und Y Wasserstoff bedeuten,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher R_3 und R_4 die angegebene Bedeutung haben,
kondensiert und anschließend mit einer Verbindung
der allgemeinen Formel III

umsetzt oder

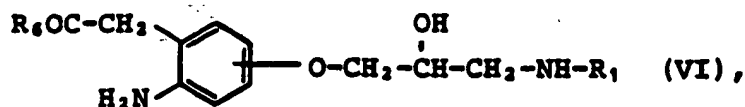
- c) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



in welcher R_6 eine abspaltbare Gruppe darstellt,
reduziert, mit einer Verbindung der allgemeinen
Formel III

umsetzt und

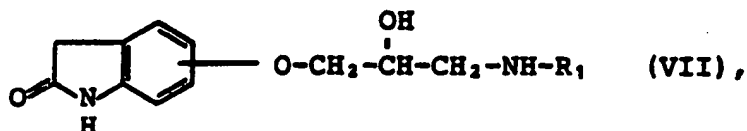
die dabei erhalten Verbindung der allgemeinen Formel VI



in welcher R₁ und R₆ die angegebene Bedeutung haben,
cyclisiert

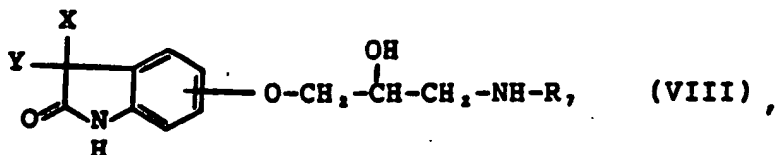
oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII



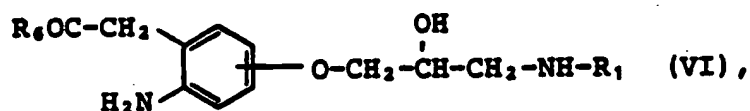
in welcher R₁ die angegebene Bedeutung hat,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV
umsetzt oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



in welcher X und Y die angegebene Bedeutung haben,
und R, eine C₂-C₁₀Hydroxyalkylgruppe darstellt, mit
Salpetersäure oder einem reaktiven Derivat davon, umsetzt,
und
gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen in ein verträglich
Salz überführt.

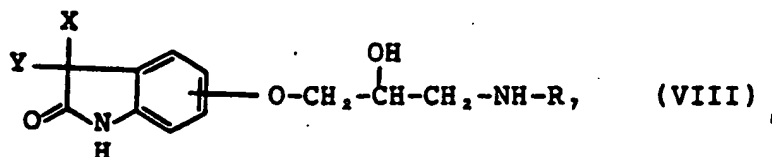
3. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Behandlung und Prophylaxe von Herz- und Kreislauferkrankungen.
5. Verbindungen der allgemeinen Formel VI



in der

R_1 eine $\text{C}_2\text{--C}_{10}$ -Nitratoalkylgruppe und
 R_6 Amino, Hydroxy, Imidazolyl- oder $\text{C}_1\text{--C}_6$ -Alkoxy
 bedeutet.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel VIII



in der

R_7 eine $\text{C}_2\text{--C}_{10}$ -Hydroxyalkylgruppe,

X Wasserstoff oder eine C_1-C_6 -Alkylgruppe,

Y Wasserstoff, eine C_1-C_6 -Alkygruppe oder gemeinsam mit X und dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C_3-C_7 -Cycloalkyl-Ring bilden,

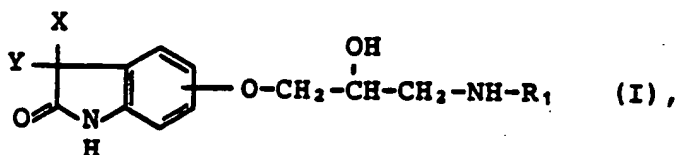
oder eine Gruppe $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -C-R_3 \\ | \\ R_4 \end{array}$ bedeuten,

worin R_2 Wasserstoff oder gemeinsam mit X eine Bindung,
 R_3 Wasserstoff ,

einen geradkettigen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkylrest,
 R_4 einen geradkettigen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkylrest,
einen Cycloalkylrest sowie einen gegebenenfalls substi-
tuierten Aryl- oder Hetarylrest darstellt.

**Neue Oxindol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung,
diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Zwischen-
produkte**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxindol-Derivate
der allgemeinen Formel I



in welcher

R_1 eine C_2-C_{10} -Nitratoalkylgruppe,

X Wasserstoff oder eine C_1-C_6 -Alkylgruppe,

Y Wasserstoff, eine C_1-C_6 -Alkylgruppe oder gemeinsam mit
 X und dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen
 C_3-C_7 -Cycloalkyl-Ring bilden,

oder eine Gruppe $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -C-R_3 \\ | \\ R_4 \end{array}$ bedeuten,

worin R_2 Wasserstoff oder gemeinsam mit X eine Bindung,
 R_3 Wasserstoff,

einen geradkettigen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkylrest,
 R_4 einen geradkettigen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkylrest,
einen Cycloalkylrest sowie einen gegebenenfalls substi-
tuerten Aryl- oder Hetarylrest darstellt.

Die Aryl- und Hetarylreste koennen gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Hydroxy-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkenyloxy-, C₂-C₄-Alkynyl-, Amino-, C₁-C₄-Alkylamino-, C₂-C₆-Dialkylamino-, Aminocarbonyl-, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl-, C₂-C₆-Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, C₂-C₄-Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, C₁-C₄-Alkylaminosulfonyl-, C₂-C₆-Dialkylaminosulfonyl-, Carboxyl-, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, C₁-C₆-Alkylthio-, C₁-C₆-Alkylsulfinyl-, C₁-C₆-Alkylsulfonyl-, C₂-C₄-Alkanoylamido-, C₁-C₄-Alkylsulfonylamido- oder Nitrogruppen oder eine C₁-C₂-Alkylendioxygruppe substituiert sein. R₃ und R₄ koennen aber auch gemeinsam einen gegebenenfalls durch die Gruppe $\text{N}-\text{R}_3$ unterbrochenen C₂-C₆-Alkylenrest darstellen, wobei R₃ Wasserstoff oder einen C₁-C₆-Alkylrest bedeutet.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmakologisch vertraagliche Salze der beanspruchten Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Da die Verbindungen der allgemeinen Formel I entweder ein asymmetrisches Kohlenstoffatom oder fuer den Fall, daß Y



asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen, sind ferner Gegenstand der Erfindung auch die optisch aktiven Formen und racemische Gemische dieser Verbindungen.

Fuer den Fall, daß in Verbindungen der allgemeinen Formel I X und R₂ eine Bindung bedeuten, sind ebenfalls deren E- und Z-Isomere Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemaßen Verbindungen sowie ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze zeigen im gleichen Dosisbereich nitratartige sowie β -blockierende Wirkungen und eignen sich daher zur Behandlung und Prophylaxe bei Kreislauf- und Herz-erkrankungen, wie z.B. Hochdruck und Angina pectoris.

Die C₂-C₁₀-Nitratoalkylgruppen des Substituenten R₁ sind geradkettige oder verzweigte Gruppen wie Nitratoethyl-, Nitratopropyl-, Nitratobutyl-, Nitratopentyl-, Nitrato-hexyl-, 1-Methyl-2-nitratoethyl-, 1-Methyl-3-nitratopropyl-, 1,1-Dimethyl-3-nitratopropyl, 1,3-Dimethyl-3-nitratopropyl-, 2,2-Dimethyl-3-nitratopropyl-Gruppen.

Insbesondere kommen jedoch die 1-Methyl-3-nitratopropyl-, 1,1-Dimethyl-3-nitratopropyl- und die 1,3-Dimethylnitrato-propylgruppe in Frage.

Unter C₁-C₆-Alkylgruppen der Substituenten R₃, R₄, R₅, X und Y sind geradkettige oder verzweigte Gruppen wie z.B. Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert. Butyl- oder n-Hexylgruppen zu verstehen. Bevorzugt sind jedoch die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert. Butyl-gruppe.

Unter C₃-C₇-Cycloalkylringen, die X und Y mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, sind vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl zu verstehen.

Cycloalkylreste des Substituenten R₄ sind insbesondere der Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

Arylreste des Substituenten R₄ sind vorzugsweise Phenyle.

Die als Substituenten der Aryl- bzw. Hetarylreste in Frage kommenden Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- bzw. Dialkylaminocarbonyl-, Alkylaminosulfonyl- bzw. Dialkylaminosulfonyl-, Alkanoyl-, Alkylsulfonylamido-, Dialkylamino- sowie Alkanoylamidogruppen enthalten 1-8, bevorzugt 1-6 Kohlenstoffatome. Besonders bevorzugt sind der Methyl- und Ethylrest sowie die verschiedenen isomeren Propyl-, Butyl- und Pentylgruppen.

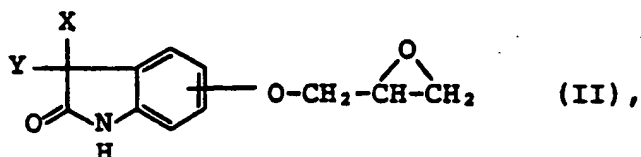
Bei den Alkenyl- und Alkynylgruppen kommen insbesondere die Allyl- und Propargylgruppe in Frage.

Unter Halogen wird im Sinne der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Jod verstanden, vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom.

Unter einem heterocyclischen Rest R₄ werden in der vorliegenden Erfindung mono- und bicyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen verstanden. Bevorzugt sind der Furan-, Thiophen-, Pyrrol-, Pyrazol-, Imidazol-, Triazol-, Tetrazol-, Imidazolinon-, Pyridin-, Pyrimidin-, Uracil-, Indol-, Indazol- und Dihydropyran-Rest.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in welcher X und Y die angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in welcher R_1 die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt oder

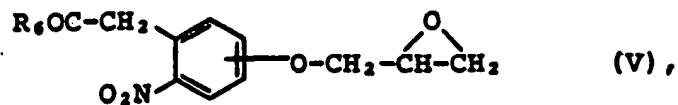
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel II, in welcher X und Y Wasserstoff bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher R_3 und R_4 die angegebene Bedeutung haben, kondensiert und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

umsetzt oder

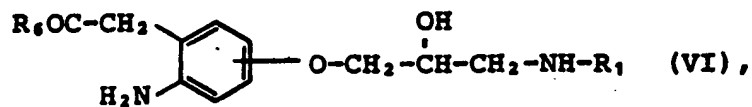
c) ein Verbindung der allgemeinen Formel V



in welcher R_6 eine abspaltbare Gruppe darstellt, reduziert, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

umsetzt und

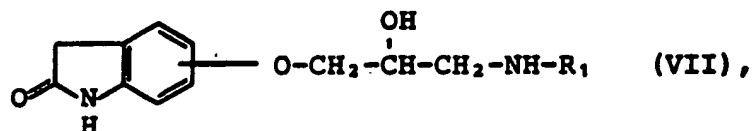
die dabei erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VI



in welcher R_1 und R_6 die angegebene Bedeutung haben, cyclisiert

oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII



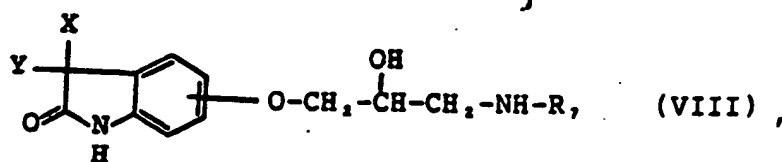
in welcher R_1 die angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV

umsetzt oder

7
e) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII

3426419



in welcher X und Y die angegebene Bedeutung haben,
und R, eine C₂-C₁₀Hydroxyalkylgruppe darstellt, mit
Salpetersäure oder einem reaktiven Derivat davon, umgesetzt,
und
gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen in ein verträgliches
Salz überführt.

Die Herstellung der Verbindungen sowie einige Vertreter, ins-
besondere die 4-substituierten, sind in der DE-OS P 33 10 891.1
beschrieben. Neue Verbindungen können analog hergestellt wer-
den.

Verbindungen der allgemeinen Formel III und IV werden nach li-
teraturbekannten Verfahren hergestellt bzw. sind käuflich.

Verbindungen der allgemeinen Formel V sind teilweise in der
EP-B1 00 149 28 beschrieben. Die neuen Verbindungen können
analog hergestellt werden.

Verbindungen der Formel VI sind neu. Gegenstand der Erfindung
sind demnach auch neue Zwischenprodukte der allgemeinen For-
mel VI zur Herstellung von Verbindungen der Formel I.

Abspaltbare Gruppen der Formeln V und VI sind Amino-, Imidazolyl-,
Hydroxy- oder C₁-C₆-Alkoxygruppen, vorzugsweise Hydroxy-, Methoxy-,
Ethoxy- und Propoxy-gruppen.

Die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel VII
mit Verbindungen der allgemeinen Formel IV koennen ohne
Loesungsmittel oder in einem inerten Loesungsmittel, wie
z.B. Methanol, Ethanol, n-Butanol, Diethylether, Methylen-
chlorid, Toluol, Essigester, Tetrahydrofuran, Dioxan,

Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid unter Zusatz eines geeigneten Katalysators, wie z.B. Ammoniak, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, Tributylamin, Piperidin, Morpholin, 1-Methylpiperidin, 4-Methylmorpholin oder Natriummethylat durchgeföhrt werden. Besonders geeignet sind jedoch Methanol, Ethanol und Dimethylsulfoxid sowie Triethylamin, Piperidin und 1-Methylpiperidin.

Verbindungen der Formel VII sind per se pharmakologisch wirksam, können aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von anderen wirksamen Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können in Form eines racemischen Gemisches anfallen. Die Trennung des Racemats in die optisch aktiven Formen geschieht nach an sich bekannten Methoden ueber die diastereomeren Salze aktiver Saeuren, wie z.B. Weinsaeure, Aepfelsaeure oder Campher-sulfonsaeure.

Verbindungen der Formel VIII sind ebenfalls neu und auch Gegenstand der Erfindung. Die Herstellung dieser Verbindungen geschieht vorzugsweise durch Umsetzung von Exosyden der allgemeinen Formel II oder V mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX.



in der R_7 die oben genannte Bedeutung hat.

Die Umsetzung mit Salpetersäure bzw. deren reaktiven Derivate, wie Nitroniumtetrafluorborat, geschieht vorzugsweise in Acetonitril.

Zur Ueberfuehrung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihr pharmakologisch unbedenklichen Salze setzt man diese, vorzugsweise in einem organischen Loesungsmittel, mit der aequivalenten Menge einer anorganischen oder organischen Saeure, z.B. Salzsaeure, Bromwasserstoffsaeure, Phosphorsaeure, Schwefelsaeure, Essigsaeure, Citronensaure, Weinsaure, Maleinsaure, Fumarsaeure, Benzoesaure oder Cyclohexylsulfaminsaeure um.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Traegersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Oel, wie z.B. Olivenoel, suspendiert oder geloest.

Die erfindungsgemaessen neuen Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze koennen in fluessiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionsloesungen ueblichen Zusaetze wie Stabilisierungsmittel, Loesungsvermittler oder Puffer enthaelt.

Derartige Zusaetze sind z.B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsaeure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie fluessiges Polyethylenoxid) zur Viskositaetsregulierung. Feste Traegerstoffe sind z.B. Staerke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsaeuren, hochmolekulare Fettsaeuren (wie Sterinsaure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Fuer orale Applikation geeignete Zubereitungen koennen gewuenschtenfalls Geschmacks- und Suesstff enthalten.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Anmeldung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden:

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-methyl-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3,3-dimethyl-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-spiro-tetramethylen-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(3-chlor-benzyliden) indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(2-fluor-benzyliden) indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(2-methyl-benzyliden) indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(2-hydroxymethyl-benzyliden) indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(4-hydroxy-benzyliden) indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(3-methoxy-benzyliden) indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(2-allyloxy-benzyliden) indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(4-amino-benzyliden) indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(4-dimethylamino-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(2-acetamido-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(2-methansulfonylamido-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(4-acetyl-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(4-aminocarbonyl-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(4-dimethylaminocarbonyl-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(2-carboxy-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(4-methoxycarbonyl-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(4-nitro-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(2-dimethylaminosulfonyl-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(3-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(2-hydroxy-4-methylmercapto-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(3,4-methylenedioxy-benzyliden)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(2-Methylaminosulfonyl-furan-5-yl)methylen-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(4-methylimidazolin-2-on-5-yl)methylen-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(pyridin-4-yl)methylen-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methylen-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(indol-3-yl)methylen-indolinon

5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-ethyliden-indolinon

5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-ethyl-indolinon

5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(2-methylpropyliden)indolinon

5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(2-methylpropyl)indolinon

5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-cyclohexylmethylen-indolinon

5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-cyclohexylmethyl-indolinon

5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-cyclohexyliden-indolinon

5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-cyclohexyl-indolinon

5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(1-methyl-piperidin-4-yliden)indolinon

5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(1-methyl-piperidyl-4)indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(2,2-dimethyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-indolinon-hemifumarat Fp. 154-158°C am Methanol; Ausb. 35 %

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-benzyl-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(pyrazol-5-yl)methyl-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(3-methyl-pyrazol-5-yl)methylen-indolinon

Bevorzugte Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VI sind:

2-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-6-amino-phenylelessigsäure,

2-[2-Hydroxy-3-(1,1-dimethyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-6-amino-phenylelessigsäure

2-[2-Hydroxy-3-(1,3-dimethyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-6-amino-phenylelessigsäure

2-[2-Hydroxy-3-(2,2-dimethyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-
6-amino-phenylessigsäure

sowie deren Imidazolide, Methyl- und Ethyl ster und andere reaktive Derivate

Bevorzugte Zwischenprodukte gemäß Formel VIII sind ausser den in den Beispielen genannten folgenden Verbindungen:

5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1,1-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1,3-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-3-methylindolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1,1-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-3-methylindolinon

5-[2-Hydroxy-3-(1,1-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-3-methylindolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1,3-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-3-methylindolinon

4-[2-Hydroxy-3-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-3-methylindolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-3,3-dimethyl-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1,1-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-
3,3-dimethyl-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1,3-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-
3,3-dimethyl-indolinon

5-[2-Hydroxy-3-(1,3-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-
3,3-dimethyl-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-
3,3-dimethyl-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-
3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1,1-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-
3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(1,3-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-
3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon

4-[2-Hydroxy-3-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-
3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon

5-[2-Hydroxy-3-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropylamino)propoxy]-
3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon

Beispiel 14-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-
indolinon-benzoat

4.1 g 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-indolinon (Lit.: P 33 10 891.9) werden in 100 ml Methanol suspendiert und mit 14.6 g 1-Methyl-3-nitratopropylamin versetzt. Man rührt 3 d bei Raumtemperatur, engt im Vacuum ein, nimmt den Rueckstand in Essigester auf und extrahiert mehrmals mit Wasser. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 wird abgesaugt und das Filtrat mit der berechneten Menge Benzoesaure versetzt, im Vacuum eingengt und ueber eine Kieselgelsaeule mit Methylenchlorid/Methanol 95/5 gereinigt. Das Eluat wird im Vacuum eingengt, mit wenig Essigester aufgenommen und abgesaugt. Es verbleiben 3.9 g der Titelverbindung als Benzoat vom Schmp. $133-134^\circ\text{C}$, d. s. 42 % d.Th..

In analoger Weise zu Beispiel 1 erhaelt man:

Bezeichnung	Ausbeute [%]	Mp [°C] Lösungsm.
a) 4-[2-Hydroxy-3-(1,1-dimethyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy] indolinon-hemifumarat aus 4-(2,3-Epoxy-propoxy)indolinon und 1,1-Dimethyl-3-nitratopropylamin	10	134-136 Isopro- panol/ Wasser
b) 4-[2-Hydroxy-3-(1,3-dimethyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy] indolinon-fumarat aus 4-(2,3-Epoxy-propoxy)indolinon und 1,3-Dimethyl-3-nitratopropylamin	15	149-150 Isopro- panol
c) 5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)-propoxy] indolinon-fumarat aus 5-(2,3-Epoxy-propoxy)indolinon und 1-Methyl-3-nitratopropylamin	15	100 (Zers.) Ethanol
d) 6-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)-propoxy] indolinon-fumarat aus 6-(2,3-Epoxy-propoxy)indolinon und 1-Methyl-3-nitratopropylamin	20	127-128 Ethanol
e) 7-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy] indolinon-fumarat aus 7-(2,3-Epoxy-propoxy)indolinon und 1-Methyl-3-nitratopropylamin	18	141-142 Ethanol

Fortsetzung Beispi 1 1

Bezeichnung	Ausbeute [%]	Mp [°C] Lösungsm.
f) 5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]-3-isopropyl-indolinon- fumarat aus 5-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-isopropyl-indolinon und 1-Methyl-3-nitratopropylamin	25	95-97 Ethanol
g) 5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]-3-(α -methyl-benzyl)- indolinon - hemifumarat aus 5-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-(α -methyl-benzyl)- indolinon und 1-Methyl-3-nitratopropylamin	25	133-135 Essigest r
h) 5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]-3-isopropyliden- indolinon aus 5-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-isopropyliden- indolinon und 1-Methyl-3-nitratopropylamin		
i) 5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]-3-(α -methyl-benzyliden)- indolinon-hemifumarat aus 5-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-(α -methyl- benzyliden)-indolinon und 1-Methyl-3-nitratopropylamin	20	155-157 Ethanol

Die zur Herstellung der vorgenannten Beispiel (1 c, 1 d, 1 e) benoetigten Zwischenprodukte werden nach den in EP-B 1-00 149 28 und P 33 10 891.9 b schriebeenen Methoden hergestellt.

Bezeichnung	Ausbeute [%]	Mp [°C] Lösungsm.
5-(2,3-Epoxy-propoxy) indolinon	50	129-130 Ether
6-(2,3-Epoxy-propoxy) indolinon	40	130-131 Essigester
7-(2,3-Epoxy-propoxy) indolinon	45	183 Essigester

Zwischenprodukte zur Herstellung der Beispiele 1 f, 1 g, 1 h, 1 i werden wie folgt hergestellt:

5-Hydroxy-3-isopropyliden-indolinon

Eine Mischung aus 20 g 5-Hydroxy-indolinon, 80 ml Aceton und 80 ml Ethanol werden mit Ammoniak-Gas gesättigt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen wird abgesaugt. Man erhält 27.7 g der Titelverbindung vom Schmp. 235°C, d. s. 94 % d.Th..

Analog wird

5-Hydroxy-3-(α -methyl-benzyliden)indolinon (OR 877) vom Schmp. 175-178°C aus Ether, Ausbeute 60 % erhalten.

5-Hydroxy-3-isopropyl-indolinon

23 g 5-Hydroxy-3-isopropyliden-indolinon werden in 100 ml Ethanol und 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und über 1 g 10proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird im Vacuum abdestilliert und mit Ether verrieben und abgesaugt. Es verbleiben 19 g der Titelverbindung vom Schmp. 175°C, d. s. 81 % d.Th..

Analog wird

5-Hydroxy-3-(α -methyl-benzyl)indolinon vom Schmp. 215-216°C aus Ether, Ausbeute 73 % erhalten.

5-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-isopr pyl-indolinon

18 g 5-Hydroxy-3-isopropyl-indolinon werden in 150 ml Ethanol geloest, 22 ml Epichlorhydrin zugegeben, mit 5.3 g Kaliumhydroxyd in 5 ml Wasser versetzt und 2 d bei Raumtemperatur geruehrt. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wird mit Essigester extrahiert und der Extrakt ueber eine Kieselgelsaeule mit Methylenchlorid/Methanol 95:5 gereinigt. Es werden 11 g der Titelverbindung vom Schmp. 122-125°C aus Ether erhalten d. s. 50 % d.Th..

Analog werden erhalten:

5-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-isopropyliden-indolinon
Schmp. 167°C, Ausbeute 45 % d.Th..

5-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-(α -methyl-benzyl)indolinon
viskoses Oel, Ausbeute 50 % d.Th..

5-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-(α -methyl-benzyliden)indolinon
Schmp. 153-155°C aus Ether, Ausbeute 64 % d.Th..

Beispiel 24-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon-benzoat

3.7 g 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon (Lit.: P 33 10 891.9) werden mit 100 ml Methanol und 10 g 1-Methyl-3-nitratopropylamin 3 d bei Raumtemperatur geruehrt. Nach Entfernen des Loesungsmittels wird in Essigester geloest und mit Wasser mehrmals ausgeschuettelt. Nach Trocknen ueber Na_2SO_4 wird abgesaugt und das Filtrat mit d r berechneten Menge Benzoesaeure versetzt. Nach Absaugen verbleiben 2.5 g der Titelverbindung vom Schmp. 148-150°C, d.s. 35 % d.Th..

In analoger Weise zu Beispiel 2 erhaelt man:

Bezeichnung	Ausbeute [%]	Mp [°C] Lösungsm.
a) 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]-3-(pyrrol-2-yl)methylen-indolinon-hemifumarat aus 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-(pyrrol-2-yl)-methylen-indolinon und 1-Methyl-3-nitratopropylamin	10	161-163 Ethanol
b) 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]-3-(pyridin-2-yl)methylen-indolinon-fumarat aus 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-(pyridin-2-yl)-methylen-indolinon und 1-Methyl-3-nitratopropylamin	15	153-155 Ethanol
c) 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]-3-benzyliden-indolinon-fumarat aus 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-benzyliden-indolinon und 1-Methyl-3-nitratopropylamin	20	155-158 Ethanol

Beispiel 34-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-
indolinon-fumarat

28.2 g 2-(2,3-Epoxy-propoxy)-6-nitrophenyllessigsaeureethyl-
ester (EP-B 1-00 14 928) werden in einem Gemisch aus 140 ml
Essigester, 140 ml Ethanol und 30 ml Wasser geloest, mit
3 ml Raney-Nickel versetzt und bei 1 bar Wasserstoffdruck
hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird eingengt,
der Rueckstand in 200 ml Ethanol geloest, 20 g 1-Methyl-3-
nitratopropylamin zugegeben und 1 d bei Raumtemperatur ge-
ruehrt. Nach Zugabe von 30 ml Essigsaeure wird 1 d bei Raum-
temperatur geruehrt. Die Loesung wird eingengt und in
750 ml Wasser und 750 ml Essigester/Ether 1:1 geloest. Die
waessrige Phase wird mit NaHCO₃ neutralisiert und die Base
mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen ver-
bleiben 11 g Base. In Isopropanol wird mit der berechneten
Menge Fumarsaeure das Salz hergestellt. Nach Absaugen ver-
bleiben 10 g der Titelverbindung vom Schmp. 123-125°C, d. s.
20 % d.Th..

In analoger Weise koenn n durch katalytische Hydrierung und anschliessende Umsetzung mit Aminen und Cyclisierung die folgenden Verbindungen erhalt n werden:

Bezeichnung	Ausbeute [%]	Mp [°C] Lösungsm.
a) 4-[2-Hydroxy-3-(1,1-dimethyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]indolinon-hemifumarat aus 2-(2,3-Epoxy-propoxy)-6-nitrophenylessig-saeureethylester und 1,1-Dimethyl-3-nitratopropylamin	15	134-136 Isopropanol
b) 4-[2-Hydroxy-3-(1,3-dimethyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]indolinon-fumarat aus 2-(2,3-Epoxy-propoxy)-6-nitrophenylessig-saeureethylester und 1,3-Dimethyl-3-nitratopropylamin	25	150 Isopropanol
c) 5-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]indolinon-fumarat aus 3-(2,3-Epoxy-propoxy)-6-nitrophenylessig-saeureethylester und 1-Methyl-3-nitratopropylamin	20	100-103 Ethanol
d) 6-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]indolinon-fumarat aus 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-6-nitrophenylessig-saeureethylester und 1-Methyl-3-nitratopropylamin	20	128-129 Ethanol

Beispiel 3 (Fortsetzung)

Bezeichnung	Ausbeute [%]	Mp [°C] Lösungsm.
e) 7-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]indolinon-fumarat aus 5-(2,3-Epoxy-propoxy)-6-nitrophenylessig- säureethylester und 1-Methyl-3-nitratopropylamin	25	141-142 Ethanol

Beispiel 4

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-3-(pyrrol-2-yl)methylen-indolinon-hemifumarat

5.5 g 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-indolinon (Beispiel 1) werden in 100 ml Ethanol mit 3.4 g Pyrrol-2-aldehyd und 5 ml Triethylamin 2 d bei Raumtemperatur geruehrt. Nach Entfernen des Loesungsmittels im Vacuum wird der Rueckstand in Essigester und verduennter Milchsaeure geloest. Die waessrige Phase wird mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Nach Reinigen ueber eine Kieselgelsaeule mit Methylenchlorid:Methanol 97:3 wird in Ethanol das Hemifumarat hergestellt. Es verbleiben nach Absaugen 1.6 g der Titelverbindung vom Schmp. 161-163°C, d.s. 20 % d.Th..

In analoger Weise erhaelt man:

Bezeichnung	Ausbeute [%]	Mp [°C] Lösungsm.
a) 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]-3-(furan-2-yl)methylen- indolinon-fumarat aus 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]indolinon (Beisp. 1) und Furan-2-aldehyd	35	155-158 Ethanol
b) 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]-3-(thiophen-2-yl)methylen- indolinon - fumarat aus 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]indolinon (Beisp. 1) und Thiophen-2-aldehyd	30	152-153 Methanol
c) 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]-3-(pyrazol-5-yl)methylen- indolinon-fumarat aus 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]indolinon (Beisp. 1) und Pyrazol-5-aldehyd	25	168-170 Methanol
d) 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]-3-(1,2,4-triazol-3-yl)- methylen-indolinon-fumarat aus 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl- amino)propoxy]indolinon (Beisp. 1) und 1,2,4-Triazol-3-aldehyd	40	174 Methanol

Beispiel 4 (Fortsetzung)

Bezeichnung	Ausbeute [%]	Mp [°C] Lösungsm.
<p>e) 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]-3-(pyridin-2-yl)methylen-indolinon-fumarat</p> <p>aus</p> <p>4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]indolinon (Beisp. 1)</p> <p>und</p> <p>Pyridin-2-aldehyd</p>	15	153-155 Ethanol
<p>f) 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]-3-(uracil-4-yl)methylen-indolinon-acetat</p> <p>aus</p> <p>4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]indolinon (Beisp. 1)</p> <p>und</p> <p>Uracil-4-aldehyd</p>	15	190 Methanol
<p>g) 4-[2-Hydroxy-3-(1,1-dimethyl-3-nitrato-propylamino)propoxy]-3-(pyrazol-5-yl)-methylen-indolinon-hemifumarat</p> <p>aus</p> <p>4-[2-Hydroxy-3-(1,1-dimethyl-3-nitrato-propylamino)propoxy]indolinon (Beisp. 1 a)</p> <p>und</p> <p>Pyrazol-5-aldehyd</p>	25	143-145 Methanol
<p>h) 4-[2-Hydroxy-3-(1,3-dimethyl-3-nitrato-propylamino)propoxy]-3-(pyrazol-5-yl)-methylen-indolinon-fumarat</p> <p>aus</p> <p>4-[2-Hydroxy-3-(1,3-dimethyl-3-nitrato-propylamino)propoxy]indolinon (Beisp. 1 b)</p> <p>und</p> <p>Pyrazol-5-aldehyd</p>	30	70 Zers. Isopropanol

Beispiel 4 (Fortsetzung)

Bezeichnung	Ausbeute [%]	Mp [°C] Lösungsm.
i) 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]-3-benzyliden-indolinon-fumarat aus 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitrato-propylamino)propoxy]indolinon (Beisp. 1) und Benzaldehyd	25	155-158 Ethanol
j) 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]-3-(4-cyano-benzyliden)-indolinon - hemifumarat aus 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropyl-amino)propoxy]indolinon (Beisp. 1) und 4-Cyan-benzaldehyd	20	155-157 Methanol

Beispiel 5

4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-nitratopropylamino)propoxy]-
indolinon-fumarat

2,94 g 4-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-3-hydroxypropylamino)-propoxy]-indolinon werden in 100 ml Acetonitril bei 30°C unter Rühren mit einer Mischung aus 1,16 ml Acetanhydrid , 0,52 ml rauchender Salpetersäure in 20 ml Acetonitril versetzt. Nach 3 h Stunden Rühren bei -30°C wird die Reaktionsmischung in 300 g Eiswasser eingerührt, mit 1 N Natronlauge auf pH 8 eingestellt und 2 h mit Essigester bei 5°C gerührt. Dann wird auf pH 10 eingestellt und noch 30 Min. die organische Phase abgetrennt. Nach Trocknen und Zugabe der berechneten Menge Fumarsäure erhält man 0,9 g der Titelverbindung. Fp: 122-124°C, Ausb. 20 % d.Th.

Die oben genannte Hydroxyverbindung erhält man aus
2-(2,3-Epoxy-propoxy)-6-nitrophenylessigsäureethylester
und

1-Methyl-3-hydroxypropylamin

Fp 112-115°C, aus Essigester; Ausbeute 50 % d.Th.